动 物 学 研 究 2008，Dec. 29(6):608−612 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research DOI：10.3724/SP.J.1141.2008.06608

溴隐亭和巴氯芬对吗啡诱导成瘾后戒断症状的协同抑制作用

牛海晨[1]，李 玲[2]，尚 彬[3]，孙宁磊[1]，关一亮[4]，余化霖[2]，马原野[1,*]

（1.中国科学院昆明动物研究所 灵长类认知实验室, 动物模型和人类疾病机理实验室，云南 昆明 650223；
2. 成都军区昆明总医院 医学影像科，云南 昆明 650032；3.昆明医学院第一附属医院 神经外科，云南 昆明 650118；
4. 内蒙古自治区公安厅禁毒总队，呼和浩特 010051）

摘要：皮下递增注射吗啡 (25、50、75、100、125、150mg/kg）建立小鼠身体依赖动物模型，把 6mg/kg纳络酮作用下的小鼠跳跃症状作为成瘾后戒断的行为学观测指标，检测DA受体激动剂溴隐亭和$GABA_B$受体激动剂巴氯芬对戒断行为的影响；同时进一步研究激动二受体在戒断过程中的作用。结果表明：溴隐亭低剂量（10mg/kg）无抑制戒断症状的作用，中、高剂量（20、30mg/kg）能够明显抑制戒断症状；巴氯芬低、中剂量（0.5、1.0mg/kg）无抑制戒断症状的作用，高剂量（1.5mg/kg）则可以抑制戒断症状的作用。当无抑制作用剂量的溴隐亭（10mg/kg）和巴氯芬（1.0mg/kg）联合应用时能够明显抑制小鼠的戒断症状，说明此二受体在吗啡成瘾后戒断期间功能上具有协同作用，能够很好地抑制纳络酮诱导的成瘾小鼠跳跃症状。

关键词：溴隐亭；巴氯芬；戒断症状；吗啡；协同作用；GABA 受体；DA 受体
中图分类号：Q189 **文献标识码**：A **文章编号**：0254-5853-(2008)06-0608-05

Synergetic Inhibition of Bromocrptine and Baclofen on the Naloxone-induced Withdrawal Syndromes

NIU Hai-chen[1], LI Ling[2], SHANG Bin[3], SUN Ning-lei[1], GUAN Yi-liang[4], YU Hua-lin[2], MA Yuan-ye[1,*]

(1. *Laboratory of Primate Neuroscience Research and Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming* 650223, *China*; 2. *Medical Image Office, Kunming General Hospital of PLA, Kunming* 650032, *China*; 3. *Neurosurgery Office , The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming* 650118, *China*; 4. *Narcotics Control Administration of Inner Mongolian Public Security Department, Huhehot* 010051, *China*)

Abstract: Mice were administrated by the consecutive morphine, subcutaneous injection (25, 50, 75, 100, 125, 150mg/kg）to establish the withdrawal model. The naloxone (6mg/kg)-induced responses, namely jumping behavior can be observed as withdrawal behavior. Bromocriptine and baclofen were used in the protocol and their synergetic inhibition was also studied. The results suggested that the low dose of bromocriptine (10mg/kg) can not inhibit the withdrawal syndromes , whereas the mid (20mg/kg) and high (30mg/kg) doses can do. The low (0.5mg/kg) and mid (1.0mg/kg) doses of baclofen can not decrease the withdrawal syndromes, whereas the high dose can effectively inhibit the nalxone-induced response in the mice. However the co-administration of bromocriptine (10mg/kg) and baclofen (1.0mg/kg) can inhibit the withdrawal response. The results showed that the two receptors synergized and effectively inhibited the naloxone-induced withdrawal syndromes.

Key words: Bromocrptine;Baclofen; Withdrawal syndromes; Morphine; Synergism; GABA Receptor; DA Receptor

人和动物组织主要含有三类阿片受体，分别为 μ 受体、δ 受体、κ 受体。不同的阿片受体与多种不同的内源性阿片肽及药物亲和程度不一致，从而产生不同的功能，如 μ 受体与内吗啡肽、吗啡结合的特异性极高，进而产生欣快感、满足感。

脑内与成瘾有关的主要神经解剖部位为中脑边缘-多巴胺通路，该通路由腹侧背盖区（VTA）的 DA（dopamine）神经元及其下行传导至伏隔核

收稿日期：2008-05-12；接受日期：2008-10-27
基金项目：国家自然科学基金(NSFC 30470553)
*通讯作者（Corresponding author），E-mail: yuanma0716@vip.sina.com
第一作者简介：男，硕士研究生，主要从事神经药理学研究。E-mail: nhcnhc@163.com

（NAc）的传导束构成，大量事实表明该通路在吗啡诱导的奖赏和依赖过程中发挥着重要作用。在成瘾记忆获得过程中，吗啡能够激活DA能神经元μ受体，促进DA的释放。同时阿片类药物也激活GABA(γ-氨基丁酸)神经元上的μ受体，解除对DA能神经元的抑制作用，提高VTA区中的DA含量而发挥奖赏作用(Cousins et al，2002, Wise & Bozarth, 1982)。吗啡的奖赏作用让使用者产生心理依赖性，并表现在行为上的渴求。应用多巴胺受体拮抗剂阻断边缘－多巴胺通路中DA神经递质功能，可以起到弱化阿片类物质奖赏作用的效果(Gal & Gyertyan, 2006)。应用特异性药物破坏该神经环路结构，例如用 6 羟-DA损毁NAc和VTA区神经元，发现腹侧背侧区中DA能神经元投射到前额叶皮层和嗅结节的DA能纤维被破坏，并对依赖性药物的自身给药行为（self-administration，SA）也产生削弱作用(Roth-Deri et al, 2003)。药理学研究表明D_1/D_2激动剂阿朴吗啡能够有效抑制纳络酮诱导的身体戒断症状跳跃行为，D_2选择性激动剂舒必利则能够逆转该作用(Zarrindast, 2002)，本实验室以往的工作证明溴隐亭可以恢复吗啡身体戒断期间的海马感觉门控N40 功能(Zheng et al, 2005)，进一步说明激动DA受体在戒断期间发挥重要作用。

当依赖药物奖赏效应与环境线索结合后，单独呈现该线索便能诱发使用者产生条件性的精神运动和行为敏感化，比如对药物渴求，强迫性用药及复吸、戒断症状等行为。此行为敏感化过程是由与药物奖赏作用关系密切的中脑－多巴胺系统所介导的：阿片类药物诱发DA递质含量升高，多巴胺神经元放电增加，多巴胺神经元的此类变化触发行为敏感化。长期使用阿片类药物可以使神经传导通路发生适应性改变，环磷酸腺苷（cAMP）代偿性上调，这种上调包括激活腺苷酸环化酶活性使cAMP含量升高从而激活cAMP依赖性蛋白激酶A使相应靶蛋白发生磷酸化而发挥生物学作用。撤药后，DA能神经功能低下，神经末梢释放DA神经递质减少，已被上调的cAMP通路仍然维持其功能的亢进，从而引发机体相应的身体戒断症状如肌肉酸痛、焦虑、腹泻等症状(Self, 2004)。同时有报道动物在吗啡成瘾的戒断期间腹腔注射巴氯芬可以降低DA的代谢，间接增加DA的含量，涉及VTA区、NAc区、前额叶、海马、杏仁核、中脑等脑区(Diaz et al, 2003)。阿片类物质通过结合突触前μ受体，发挥对GABA释放的抑制作用，从而增加VTA的DA作用，长期应用阿片类物质使GABA神经元功能降低，皮层中GABA含量降低，抑制型神经元功能降低，对躯体功能的抑制作用降低触发戒断症状(Vinitskaia et al, 2007)。GABA神经分为二类：$GABA_{A/C}$、$GABA_B$受体。前者为电压依赖性CI通道受体，后者为G－蛋白耦联受体(Bowery et al, 2002)。$GABA_B$受体激活可以触发突触前和突触后抑制反应，突触前抑制作用主要通过电压依赖性钙通道，抑制突触小泡的释放(Doze et al,1995)；突触后抑制作用主要通过激活K通道促进K离子内流，导致突触后抑制电位(Luscher et al, 1997)。

以前的实验已经证明$GABA_B$受体激动剂巴氯芬对吗啡成瘾后戒断症状具有抑制作用，由于$BABA_B$受体广泛分布在DA能神经元上，所以我们推测同时提高DA受体和$GABA_B$受体功能可能会产生协同作用，激动此二种可能会更有效抑制吗啡成瘾后的戒断症状。

1　材料和方法

1.1　实验动物

ICR 小鼠，雄性，18－22g，SPF（无特殊病原体）级，购自昆明医学院动物科，许可证 SCXK（滇）2002－0013，饲养在动物笼内，自由进水、进食，自然光照，室温（25±2)℃，一切操作均符合动物管理条例。

1.2　实验药品

盐酸吗啡注射液（沈阳第一制药厂，国药准字H21022436）；甲磺酸溴隐亭（化学名称：2-溴-a 麦角环肽，诺华制药有限公司，批准文号：国药准字H20030658）；巴氯芬（化学名称：4-氨基-3-4-氯苯基）-丁酸（浙江天衡药业有限公司，国药准字H:19980104）；盐酸纳络酮注射液（北京四环制药有限公司，国药准字 H43021669）。

1.3　实验装置

活动量测试箱（40cm×40cm×40cm）为木质材料，四周为黑色墙壁，地面为白色，红外摄像头可以记录动物的活动情况，结果由计算机记录并由软件处理 (Blaiss & Janak, 2006)。

1.4　操作程序

1.4.1　吗啡依赖后急性戒断模型的建立　小鼠吗啡依赖后急性戒断模型的建立方法为首先剂量递增皮下注射吗啡（25、50、75、100、125、150mg/kg）

连续6天，皮下注射吗啡间隔6h（分别为8：00、14：00、20：00），注射吗啡后放入饲养笼中，连续给药时间为6天；第7天早晨维持皮下注射150 mg/kg吗啡，4 h后腹腔注射6 mg/kg纳络酮催瘾，记录5 min跳跃次数。生理盐水组小鼠每次皮下注射生理盐水0.1 mL，注射时间与吗啡组相同。

1.4.2 溴隐亭对吗啡依赖后急性戒断症状的影响 ICR雄性小鼠(体重18－22 g)被随机分组，每组8只，共5组。分别为生理盐水组、吗啡戒断组、10 mg/kg溴隐亭＋吗啡组、20 mg/kg溴隐亭＋吗啡组和30 mg/kg溴隐亭＋吗啡组。按照1.4.1所述建立吗啡依赖模型，第7天生理盐水组、吗啡戒断组在纳络酮催瘾前15 min腹腔注射0.1 mL生理盐水，其他3组分别腹腔注射10、20、30 mg/kg溴隐亭，纳络酮催瘾后记录5 min内跳跃次数。

1.4.3 巴氯芬对吗啡依赖后急性戒断症状的影响 ICR雄性小鼠(体重18－22 g)被随机分组，每组8只，共5组。分别为生理盐水组、吗啡戒断组、0.5 mg/kg巴氯芬＋吗啡组、1 mg/kg巴氯芬＋吗啡组和1.5 mg/kg巴氯芬＋吗啡组。戒断模型建模过程同1.4.1操作方法，第7天生理盐水组、吗啡戒断组在纳络酮催瘾前15 min腹腔注射0.1 mL生理盐水，其他3组分别腹腔注射0.5、1.0、1.5 mg/kg巴氯芬，纳络酮催瘾后记录5 min内跳跃次数。

1.4.4 溴隐亭、巴氯芬对吗啡依赖后急性戒断症状的协同影响 ICR雄性小鼠(体重18－22 g)随机分组，每组8只，共5组。分别为生理盐水组、吗啡戒断组、10 mg/kg溴隐亭＋吗啡组、1 mg/kg巴氯芬＋吗啡组、10 mg/kg溴隐亭+1.0 mg/kg巴氯芬＋吗啡组。戒断模型建模过程同1.4.1操作方法，第7天生理盐水组、吗啡戒断组在纳络酮催瘾前15 min腹腔注射0.1 mL生理盐水，其他3组分别腹腔注射10 mg/kg溴隐亭、1.0 mg/kg巴氯芬、10 mg/kg溴隐亭与1.0 mg/kg巴氯芬的混合制剂，纳络酮催瘾后记录5 min内跳跃次数。

1.5 统 计

所得数据均以均数±标准差表示，采用单因素方差分析（one-way ANOVA），若存在差异，则进一步进行两两多重比较；采用Levene检验进行方差一致性检验，若方差齐时，用LSD方法；若方差不齐时用Tamhane's T2方法。所有统计工作均运用SPSS 13.0统计软件包进行。

2 结 果

2.1 溴隐亭对吗啡依赖后急性戒断症状的影响

动物连续注射吗啡后在纳络酮的诱导下小鼠跳跃次数明显增多，不同剂量溴隐亭对跳跃次数具有抑制作用，组间变量显著[$F_{(4,34)}=4.521$，$P<0.05$, one-way ANOVA]。吗啡组和生理盐水组比较差异显著（$P<0.05$，LSD），说明戒断模型成立。吗啡组与10 mg溴隐亭组差异不显著（$P>0.05$），吗啡组与20 mg溴隐亭差异显著（$P<0.05$），吗啡组与30 mg溴隐亭组差异极显著（$P<0.001$）。说明在吗啡停药后在纳络酮的诱导下小鼠的跳跃行为明显增加，溴隐亭对纳络酮的诱导下小鼠的跳跃行为具有一定的抑制作用(图1)。

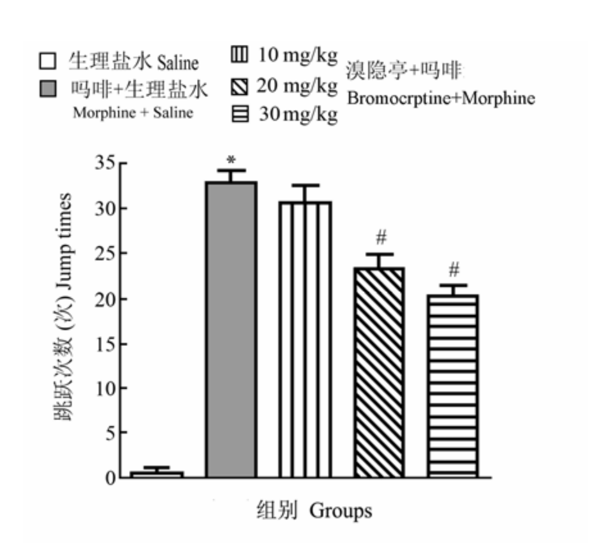


图1 溴隐亭对纳络酮诱导小鼠跳跃症状的影响

Fig. 1 Bromocriptine effect on the naloxone-induced responses

*吗啡＋生理盐水组与生理盐水组差异显著($P<0.05$, one-way ANOVA)，#事后药物组与吗啡组比较差异显著（$P<0.05$, LSD）。

* Means a significant difference compared with saline group in one-way ANOVA and # means a significant difference compared with morphine group in the post hoc (LSD).

2.2 巴氯芬对吗啡依赖后急性戒断症状的影响

动物连续注射吗啡在纳络酮的诱导下小鼠跳跃次数明显增多，不同剂量巴氯芬对小鼠跳跃次数具有抑制作用，组间变量显著[$F_{(4,34)}=3.121$，$P<0.05$, one-way ANOVA]。吗啡组和生理盐水组比较差异显著($P<0.05$)，表明戒断模型成立。吗啡组与0.5 mg/kg巴氯芬+吗啡组、1.0 mg/kg巴氯芬+吗啡组比较差异无显著性（$P=0.243$，$P=0.089$），但吗啡组与1.5 mg/kg巴氯芬+吗啡组比较差异显著（$P=$

0.032)，作用呈现剂量依赖关系(图 2)。

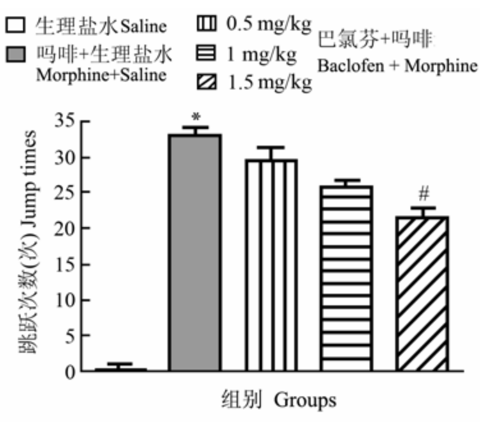


图 2　巴氯芬对吗啡戒断后小鼠跳跃症状的影响

Fig. 2　Baclofen effect on the naloxone-induced responses

*吗啡＋生理盐水组与生理盐水组差异显著(P<0.05, one-way ANOVA)，#事后药物组与吗啡组比较差异显著（P<0.05, LSD）。

* Means a significant difference compared with saline group in one-way ANOVA and # means a significant difference compared with morphine group in the post hoc (LSD).

2.3　溴隐亭、巴氯芬对吗啡依赖后急性戒断症状的协同影响

溴隐亭和巴氯芬对纳络酮诱导的吗啡戒断后跳跃行为的影响，组间比较差异极显著[$F_{(4,35)}$=42.607, P<0.001, one-way ANOVA]。吗啡＋生理盐水组与生理盐水组比较差异极显著（P<0.001，LSD)，表明戒断模型建立成功，吗啡＋生理盐水组与 1 mg/kg溴隐亭＋生理盐水组和 1 mg/kg 巴氯芬＋生理盐水比较无显著差异（P=0.196、P=0.393）。值得注意的是，在联合给药实验中却产生极显著差异（P<0.001），二者的交互作用由此得到很好说明（图 3)。

3　讨　论

我们的实验结果表明，长期注射吗啡的小鼠在纳络酮的诱导下，其戒断症状之一的跳跃行为能够被高剂量（30 mg/kg）、中低剂量（20 mg/kg）的溴隐亭抑制，但低剂量（10 mg/kg）没有抑制作用；中低剂量巴氯芬组对戒断症状没有抑制作用，高剂量巴氯芬有抑制作用。但是对戒断症状没有抑制作用的溴隐亭和巴氯芬的二个剂量，在共同给药后却能够很好地抑制纳络酮诱导下的小鼠戒断症状（跳跃行为），说明二者具有协同作用。

药物成瘾是反复给药后，脑内相关神经元为对抗药物急性强化作用而发生适应性变化的过程。而长期反复给药数日至数年，脑内多种核团特别是边缘中脑多巴胺系统相关核团则发生持续的对抗性适应反应，包括cAMP信号通路、阿片类受体和DA受体活性、多种神经元之间递质活动的相应变化，尤其是DA系统变化更为明显(Ng et al, 1991)。长期应用成瘾类药物可使NAc内D_2受体密度下调，D_2受体活性下调，多巴胺能神经功能低下，诱发停药后的戒断症状如跳跃等(Koob, 1992)。同时微透析实验表明，吗啡能够明显剂量依赖性地降低GABA含量，提高DA递质含量；停药后戒断期间GABA含量降低，GABA神经功能低下，诱发戒断症状更明显(Klitenick et al，1992)。溴隐亭作为D_2受体激动剂，通过提高D_2受体功能增加DA递质含量缓解戒断症状，同时，$GABA_B$受体经G－蛋白和胞内第二信使系统调节K^+通道和Ca^{2+}通道，激活$GABA_B$受体可以解除对DA释放的抑制作用，间接提高DA的释放量(Ando et al，2008)。由于$GABA_B$受体广泛分布在DA神经元和非DA神经元上，激动$GABA_B$受体对DA功能具有调控作用(Margeta-Mitrovic et al，1999)。在实验中应用DA受体激动剂溴隐亭和GABA受体激动剂巴氯芬能够更好的发挥对戒断症状的抑制作用

D_1类受体包括D_1、D_5，D_2类受体包括D_2、D_3、D_4。不同受体具有不同的分子机制和分子集团、脑内分布等(Nielsen et al，1984)。D_1类受体、D_2类受

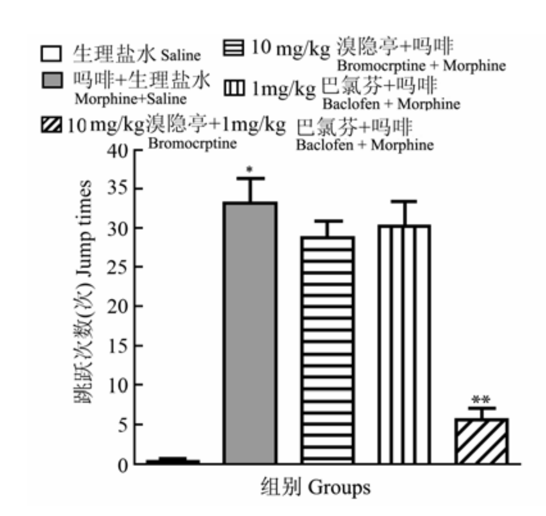


图 3　溴隐亭和巴氯芬对小鼠吗啡成瘾后戒断症状的影响

Fig. 3　Bromocriptine and baclofen effect on the naloxone-induced responses

*吗啡＋生理盐水组与生理盐水组差异显著(P<0.05, one-way ANOVA)，**事后药物组与吗啡组比较差异极显著（P<0.01, LSD）。

* Means a significant difference compared with saline group in one-way ANOVA and ** means a significant difference compared with morphine group in the post hoc (LSD).

体是DA药理生物学的基础。D_1类受体激活cAMP途径，而D_2类受体抑制cAMP途径(Kebabian & Calne, 1979)。长期应用吗啡类物质可以诱导cAMP途径上调，引发戒断行为(Nestler et al, 1993)，溴隐亭作为D_2/D_3受体的激动剂可以通过抑制cAMP途径发挥抗戒断的作用。Moran（et al, 2004）的实验表明，巴氯芬在剂量为 2.0 mg/kg时可以发挥对成瘾性药物戒断症状的抑制作用，我们的结果也证实在低剂量（0.5、1.0mg/kg）巴氯芬对纳络酮诱导的跳跃症状并未产生抑制作用。但与溴隐亭低剂量组复合应用时却能够发挥很好的抑制戒断症状的作用。长期应用吗啡能够引发多种神经递质发生变化(Simonato, 1996)，$GABA_B$受体在戒断过程中发挥重要作用（Bowery et al, 1982)。本实验表明在注射纳络酮诱导戒断症状前 15 min，注射巴氯芬高剂量组（1.5 mg/kg）可以抑制跳跃症状，而中低剂量均没有明显抑制作用，这一结果与Zarrindast & Mousa-Ahmadi（1999）的实验结果一致。然而在低剂量溴隐亭和低剂量巴氯芬同时使用时，对纳络酮诱导的跳跃症状却产生了明显的抑制作用，且比高剂量溴隐亭和高剂量的巴氯芬作用更明显。因此，我们推测在戒断过程中DA神经元功能低下，而$GABA_B$受体广泛分布在DA神经元上，同时激动DA、$GABA_B$受体，对增强DA神经元功能，提高DA递质含量从而缓解戒断症状具有很好的协同作用。

参考文献:

Ando Y, Saito T, Kanaide M, Uezono Y. 2008. Intrathecal baclofen therapy: A new method of treatment for severe spasticity in Japan [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **131**: 109-114.

Blaiss CA, Janak PH. 2006. Post-training and post-reactivation administration of amphetamine enhances morphine conditioned place preference [J]. *Behav Brain Res*, **171**: 329-337.

Bowery NG, Bettler B, Froestl W, Gallagher JP, Marshall F, Raiteri M, Bonner TI, Enna SJ. 2002. International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid (B) receptors: Structure and function [J]. *Pharmacol Rev*, **54**: 247-264.

Bowery NG, Hill DR, Hudson AL. 1982. Evidence that SL75102 is an agonist at $GABA_b$ as well as $GABA_a$ receptors[J]. *Neuropharmacology*, **21**(5): 391-395.

Cousins MS, Roberts DC, de WH. 2002. $GABA_{(B)}$ receptor agonists for the treatment of drug addiction: A review of recent findings[J]. *Drug Alcohol Depend*, **65**: 209-220.

Diaz SL, Kemmling AK, Balerio GN. 2003. Baclofen reestablishes striatal and cortical dopamine concentrations during naloxone-precipitated withdrawal[J]. *Neurochem Int*, **42**(4): 293-298.

Doze VA, Cohen GA, Madison DV. 1995. Calcium channel involvement in $GABA_B$ receptor-mediated inhibition of GABA release in area CA1 of the rat hippocampus [J]. *J Neurophysiol*, **74**: 43-53.

Gal K, Gyertyan I. 2006. Dopamine D_3 as well as D_2 receptor ligands attenuate the cue-induced cocaine-seeking in a relapse model in rats[J]. *Drug Alcohol Depend*, **81**: 63-70.

Kebabian JW, Calne DB. 1979. Multiple receptors for dopamine [J]. *Nature*, **277**: 93-96.

Klitenick MA, Witte P, Kalivas PW. 1992. Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA: An *in vivo* microdialysis study [J]. *J Neurosci*, **12**: 2623-2632.

Koob GF. 1992. Neural mechanisms of drug reinforcement [J]. *Ann N Y Acad Sci*, **654**: 171-191.

Luscher C, Jan LY, Stoffel M, Malenka RC, Nicoll RA. 1997. G protein-coupled inwardly rectifying K^+ channels (GIRKs) mediate postsynaptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons [J]. *Neuron*, **19**: 687-695.

Margeta-Mitrovic M, Mitrovic I, Riley RC, Jan LY, Basbaum AI. 1999. Immunohistochemical localization of $GABA_{(B)}$ receptors in the rat central nervous system [J]. *J Comp Neurol*, **405**: 299-321.

Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. 2004. Intrauterine baclofen exposure: A multidisciplinary approach [J]. *Pediatrics*, **114**: e267-e269.

Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. 1993. Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity [J]. *Neuron*, **11**: 995-1006.

Ng KT, Gibbs ME, Crowe SF, Sedman GL, HuaF, Zhao W, O'Dowd B, Rickard N, Gibbs CL, Sykova E. 1991. Molecular mechanisms of memory formation [J]. *Mol Neurobiol*, **5**: 333-350.

Nielsen M, Klimek V, Hyttel J. 1984. Distinct target size of dopamine D-1 and D-2 receptors in rat striatum [J]. *Life Sci*, **35**: 325-332.

Roth-Deri I, Zangen A, Aleli M, Goelman RG, Pelled G, Nakash R, Gispan-Herman I, Green T, Shaham Y, Yadid G. 2003. Effect of experimenter-delivered and self-administered cocaine on extracellular beta-endorphin levels in the nucleus accumbens[J]. *J Neurochem*, **84**: 930-938.

Self DW. 2004. Regulation of drug-taking and -seeking behaviors by neuroadaptations in the mesolimbic dopamine system [J]. *Neuropharmacology*, **47** (suppl) **1**: 242-255.

Simonato M. 1996. The neurochemistry of morphine addiction in the neocortex [J]. *Trends Pharmacol Sci*, **17**: 410-415.

Vinitskaia AG, Lelevich SV, Lelevich VV, Kozlovskii AV, Doroshenko EM. 2007. GABA metabolism and neuroactive amino acids in the rat brain in morphine withdrawal syndrome [J]. *Biomed Khim*, **53**: 427-434.

Wise RA, Bozarth MA. 1982. Action of drugs of abuse on brain reward systems: An update with specific attention to opiates [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, **17**: 239-243.

Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazli-Tabaei S, Hossein YS, Rostamin P. 2002. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice [J]. *Eur J Pharmacol*, **451**: 287-293.

Zarrindast MR, Mousa-Ahmadi E. 1999. Effects of GABA ergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice [J]. *Eur J Pharmacol*, **381**: 129-133.

Zheng J, Yang Y, Tian S, Chen J, Wilson FA, Ma Y. 2005. The dynamics of hippocampal sensory gating during the development of morphine dependence and withdrawal in rats [J]. *Neurosci Lett*, **382**: 164-168.